

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第39回会合議事録

1. 日時 令和7年3月26日(水) 13:59~16:28

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

堀本座長、稲見専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

清家専門参考人、篠原専門参考人、平塚専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、山守係長、鈴木係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 カルベンダジム農薬評価書(案) (非公表)

資料2 チオファネートメチル農薬評価書(案) (非公表)

資料3 ベノミル農薬評価書(案) (非公表)

資料4 カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル農薬評価書(案)  
(非公表)

資料5 論点整理ペーパー(非公表)

参考資料 カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方(非

公表)

机上配布資料 ベノミル参考資料 (非公表)

## 6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第39回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員8名、専門参考人3名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、カルベンダジム農薬評価書（案）、資料2として、チオファネートメチル農薬評価書（案）、資料3として、ベノミル農薬評価書（案）、資料4として、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル農薬評価書（案）」、資料5として、論点整理ペーパー、参考資料として、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方、また、机上配布資料が5点ございまして、1つ目が確認事項に対するリスク管理機関からの回答でございます。まずカルベンダジムにつきまして○○より情報提供いただいた文献、2つ目が発生毒性に関する文献で、3つ目が精巢等への影響に関する文献でございます。また、4つ目がJMPRの評価書の抜粋で、5点目、最後になりますが、こちらが農薬抄録の抜粋となっております。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様と

なりますので、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

よろしいですね。

それでは、農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

これら3剤についてはいずれも殺菌剤で、チオファネートメチルはみかん、りんご等、ベノミルはもも、キャベツ等に使用します。カルベンダジムは日本国内で農薬登録はありません。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されており、飼料中の残留基準値設定の要請もされています。

今回、チオファネートメチルについて、うめ、ぶどう等への適用拡大申請、ベノミルについて、麦類、かぶ等への適用拡大申請がされています。

以下、それぞれの評価書について説明させていただきます。

資料の構成としましては1から3がこれら3剤の個別の評価で、資料4につきましてこれらの総合評価の記載となっております。

まず資料1をよろしくお願ひいたします。

カルベンダジムの農薬評価書案でございます。ボックス内ですが、前回、植物、家畜等における代謝及び残留試験、動物体内動態試験、代謝物で実施された急性毒性試験や代謝物の遺伝毒性試験等について作成中としていたところ、たたき台を作成しております。

経緯でございますが、3ページでございます。

2023年の11月に食品安全委員会に要請事項説明がされたものでございまして、カルベンダジムについては2回目の調査審議となります。

6ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。殺菌剤でございまして、分子式、分子量、構造式等

につきましては記載のとおりでございます。

8 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

今回追記しました11行目、1. 植物、家畜等における代謝試験でございます。

植物代謝試験の概要につきましては表1にまとめております。今回、カルベンダジムにつきましては評価書評価により実施したということで、植物代謝試験については植物名、処理条件、部位、総残留放射能、認められた成分を表の形式で記載しております。

9 ページにボックスを作成してございまして、【事務局より】でございますが、EFSAの評価書又はDARにいちごの水耕液での試験がありましたが、EFSA①、②において参考情報のみとされ、結果の詳細がなかったことから記載しませんでしたとしております。いずれの先生からも記載しないことでよいといただいております。

また、〇〇より、表1の処理条件と部位の列について、採取の情報は作物種によって異なるので、部位の列のほうに記載するとよいと思っておりますとコメントをいただいております。表1の左から2つ目と3つ目の列について修正をいただいております。

表1につきましては、海外評価書の情報をまとめておりますが、主に認められているものは未変化のカルベンダジムでございまして、そのほか、代謝物として出てくるものは代謝物2-ABが認められるといった内容でございました。

続いて10ページ、(2) 家畜代謝試験でございます。こちらも作物の代謝試験と同様に家畜名、投与条件、部位、総残留放射能、認められた成分ということで表をまとめております。

こちらの結果としましては、認められた成分の列でございますが、未変化のカルベンダジムよりかは、代謝物の5-HBC、4-HBCといったものが主に認められているという結果でございます。

続きまして11ページ、動物体内動態試験でございます。その上にボックスを作成してありますが、まず海外の評価機関が作成した評価書等から評価に用いられた試験結果を吸収、分布、代謝及び排泄を中心にまとめ、記載しましたとしています。海外評価書に幾つか試験がございましたが、ボックス内に書いているとおりに(1)から(4)に分けて記載をしております。

(1) ラット①でございまして、こちらは一番新しい1990年の試験でございます。

主な結果としましては7行目のところ、いずれの投与群においてもカルベンダジムは速やかに吸収されたといった結果や、8行目の後半ですが、単回及び反復投与の50 mg/kg体重投与群では投与後72時間で尿中に54%TARから66%TAR、糞中に24%TARから38%TAR排泄されたといった結果でございます。

また、分布については12行目、投与72時間後の臓器及び組織中の放射能は肝臓及びカーカスに多く認められたが、いずれも1%TAR未満であったという結果です。

代謝については14行目からでございまして、尿中では主要代謝物として雄で5-HBCの硫酸抱合体、〇〇に修文いただいておりますが、雌では5-HBCの硫酸抱合体及び5,6-HOBC-

N-オキシドのグルクロン酸抱合体が認められたという結果でございます。未変化のカルベンダジムは尿中に認められずということも書いております。

〇〇からいただいたコメントは24行目の下でございます。ラット①の尿中の主要代謝物について、DARのTableを見ると、雌の尿中代謝物として、low doseでは5-HBC-Sが21.4%、5,6-HOBC N-oxide-Gが11.1%、precond. low doseでは5,6-HOBC N-oxide-Gが19.3%、high doseでは5-HBC-Sが9.8%、5,6-HOBC N-oxide-Gが10.2%と記載されています。投与条件によっては5-HBC-Sが無視できない量の尿中排泄が認められます。そのため、5-HBC-Sも追記したほうがよいと考えますというコメントです。この5-HBC-Sというのが5-HBCの硫酸抱合体と記載しているところでございます。

続いて（2）ラット②の試験でございます。

こちらは結果をまとめておりますが、まず代謝については（1）で出てきていない代謝物2-ABが認められたという結果が加わっております。

また、7行目の記載について〇〇よりコメントをいただいております。経口投与に関する記述なので、4行上の「単回静脈投与後の」の前に移してはいかがでしょうか。生物学的利用率を「吸収」としてもよいかもしれませんといただきました。もともとの記載、「経口投与後の生物学的利用率は85%と算出された」というところでございます。こちらはまず内容について、APVMA及びHealth Canadaの②において、単回経口投与後の尿中に排泄されたカルベンダジムと代謝物の放射能から85%の吸収が示されたこととあつたことから、静脈内投与の前に移すとともに修文をしております。記載内容について御検討をお願いいたします。

（3）と（4）はラット及びマウスを比較した試験でございます。

（3）の結果としましては、17行目に代謝の記載がありまして、尿中の代謝物はラット及びマウスで量的な違いはあるが、同じ代謝物が認められたといった結果でございます。

（4）につきましては、13ページのほうに結果をまとめておりますが、C<sub>max</sub>やT<sub>max</sub>の値がありましたので、それを記載しております。ラットと比べてマウスで一部高い濃度が認められたというような記載も書いております。

15行目下のところ、ボックスがありまして、①から④まで試験の概要を書いておりますが、以下の4つの試験については、より新しい試験と結果が重複していること、又は試験詳細が不明であることから記載しない案としました。御検討くださいと伺ってございました。いずれの先生からも書かないということに同意しますといただいております。

代謝と動態試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、植物、家畜等における代謝試験のところから確認していきたいと思っております。

8ページで〇〇より修文をいただいている表1のところに関しまして、特に採取の情報

についての記載の場所を変えたというところですが、〇〇、この修正案でよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正前は処理条件のところにまとめて採取時期を書いてあったのですが、部位のところに書いたほうが植物種ごとに別々に異なる採取時期で正確に書けますので、こちらのほうがよろしいかと思い、修正しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

それでは、次が9ページの事務局よりのボックスで、いちごの水耕液での試験については記載しないという事務局案に対しまして、いずれの先生方も了承ということですので、記載しないことで進めたいと思います。

それから、次が家畜代謝試験のほうに行きますけれども、こちらでも少し修文をいただいています。修文というか修正ですね。〇〇より表2のところに修正をいただいていますけれども、〇〇、この修正はこれでよろしいですか。

〇 〇〇

これで結構だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次は動物体内動態試験、今回追記された部分に関しましてですが、ここのところが尿中での主要代謝物の記載、14行目の記載につきまして、雌での主要代謝物として**5-HBC**の硫酸抱合体を追記するという〇〇のコメントですが、補足を含めてお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

原著のほうを見させていただいて、表があったのですが、そちらのほうで投与条件が幾つかありまして、そのうちの一つは**5,6-HOBC N-oxide**のグルクロン酸抱合体が確かに主要代謝物ではあったのですが、ほかの条件を見たときに、雄と同じような**5-HBC**の硫酸抱合体も割と無視できないぐらいの量が検出されていたということから、こちらを加えたほうがいいのではないかと考えまして、提案をさせていただきました。雄でも認められている主要代謝物なので、結論としては変わらないとは思いますが、このような形で提案をさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇からの提案につきまして、〇〇、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。賛成いたします。

○ 〇〇

いずれの先生方も同意していただきました。ありがとうございます。

それでは、追加するということで進めます。

次が12ページですけれども、〇〇よりいただいております。生物学的利用率に関する記載の位置を変えるというところですが、今、事務局案が出ていますけれども、〇〇、この修正案でいかがでしょうか。

○ 〇〇

この順番でよいと思います。言葉も生物学的利用率とここだけ出すのは不思議で、3つのうち2つは“absolute”になっておりますので、よろしいかと思ひます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

ありがとうございます。では、この修正でいきたいと思ひます。

それから、13ページですけれども、【事務局より】というところで、4つの試験があるのですが、その試験についてはより新しい試験があるというのと結果が重複しているということ、それから、試験の詳細が不明だということから記載しないという事務局の提案に対しまして、いずれの先生方も同意していただいておりますので、記載しないということで進めたいと思ひます。

ここまででいいですか。

では、次をお願いいたします。

○ 〇〇

14ページ、3. 急性毒性試験でございます。

その上のボックスでございますが、前回の調査審議以降に追記した箇所につきまして、EFSA①を基に代謝物2-ABの急性毒性試験並びに90日間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）を記載しましたとじています。

3. 急性毒性試験の（1）原体につきましては前回の記載のとおりで、特段追加のコメントはいただいております。

（2）代謝物につきましては今回追記した箇所でございますが、表4でございますが、代謝物2-ABのLD<sub>50</sub>は3,400 mg/kg体重という結果でございます。

16ページからは4. 各種毒性試験及び無毒性量で、まず原体の表を動物種ごとに記載しております。

前回見ていただいたところで、前回の調査審議の結果を修正したところやその主なポイ

ントとなる点について説明させていただきますと、18ページ、拡張1世代繁殖試験、こちらはEPAでcRfD、aRfDの設定根拠となっている試験でございます。こちらは親動物と児動物の所見をそれぞれ分けて書くということでしたので、そのような修正をしております。

19ページにつきまして、こちらは発生毒性試験が①、②、③、④、⑤まで続きますが、この剤の特性としまして、発生毒性試験で胎児において無毒性量が10 mg/kg体重/日、母動物の毒性が出ていないところで毒性が出ているということで、ここの値をARfDの根拠やADIの根拠としている海外の評価機関があるというところがございます。

続いて21ページでございます。精巣への影響に対する検討試験というものがありまして、こちらは公表文献の試験でございますが、こちらの試験をARfDの設定根拠としている評価機関があるというところでは、最小毒性量を50 mg/kg体重/日としている国や無毒性量50 mg/kg体重/日としている機関があるというところと、毒性所見名につきましては前回調査会の審議に合わせて精上皮細胞脱落という名称にしております。

続いて、イヌにつきまして24ページでございます。こちらは2年間慢性毒性試験①と②がございまして、前回の調査審議で①の試験は製剤だということを御確認いただいたところでございますが、純度の記載を53%と書いていたところ、「及び72.2%」と今回確認して追記しております。こちらの無毒性量2.5 mg/kg体重/日をADIの設定根拠としている機関があるというところでは、

また、②のほうは原体を用いた試験でございまして、Health CanadaではこちらをADIの設定根拠としているところがございます。

そのほかは、ウサギの試験でいいますと25ページ、ラットと同様に発生毒性試験の無毒性量、胎児の10 mg/kg体重/日というものをARfDの設定根拠としている機関があるというところでは、

26ページ、(2)代謝物について今回追記としておりまして、まずラットについては代謝物2-ABの試験があつて、EFSAのほうで評価されております。

イヌにつきまして、27ページでございますが、こちらでもEFSAで代謝物2-ABを用いた試験の記載がございました。

27ページ、28ページに海外評価機関のADI及びARfDを記載しておりますが、ADIを幾つにするかというところにつきましては、また最後の食品健康影響評価のところでは御議論いただければと思います。

一部、EFSAの記載を事務局のほうで文章を修正させていただいております。

続きまして、29ページから遺伝毒性試験でございます。担当の専門委員からは特段コメント等はありませんといただいております。

原体につきましては前回見ていただいたとおりでございまして、前回調査会時に御指摘いただいたところ、35ページですが、上から2つ目の遺伝子突然変異試験、トランスジェニックげっ歯類の試験のところを修正しております。また、漢字を間違えていたところが下から3つ目の染色体異常/小核試験でございまして、こちらでも修正しております。

今回、36ページの(2)代謝物について追記しております。表13ですが、代謝物2-ABと、めくっていただいたところに5-HBCがありまして、いずれも復帰突然変異試験の結果は陰性でございました。

37ページの1行目のボックスでございますが、EFSA①を基に代謝物2-AB及びHBCの遺伝毒性試験を記載しました。ほかに原体混在物、DAPと略されるものとAHPと略されるものの試験がありましたが、JMPR①においてフェナジン類は現在のカルベンダジム原体には含まれないとされていることから、記載しませんでしたとしております。

続いて、6. その他の試験でございますが、こちらの試験はベノミルの農薬抄録の中にあるものでございまして、ベノミルの評価書のほうにも記載しておりますが、その中からカルベンダジムに関するところを抜き出して記載しております。カルベンダジムはいずれのレセプターに対してもアンタゴニスト活性を示さなかったという結果でございます。

〇〇より、「代謝物」という記載があるのは変ですので、削除をお願いしますといただいておりますが、そちらの修正をしております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、前回の修正のところを踏まえて、今、事務局より説明がありましたが、私が確認したところでは前回の議論の修正が反映されていると確認しておりますが、その他の先生で何か追加のコメント等がありましたらお願いいたします。

それぞれの担当の部分のところでは何かありますでしょうか。よろしいですね。

では、特にないということなので、次に進めていきたいと思っております。

食品健康影響評価について、事務局、説明をお願いいたします。

すみません。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

内容の修正ではないのですが、脱字を今見つけてしまったので、22ページのマウスの表6ですけれども、JMPRとAPVMAの欄のところでは22か月間発がん性試験のところですが、発がん性は認められないと思うのですが、ここは「認められない」となっていますので、ここは1文字追加いただければと思います。JMPRの欄とAPVMAの欄です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

22ページのところですね。修正をお願いいたします。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

そのほかよろしいでしょうか。

では、次に進めてください。

○ ○○

38ページ、食品健康影響評価でございます。それぞれの結果のまとめを記載しておりますが、4行目、まず植物代謝試験の結果でございますが、主要成分は未変化のカルベンダジムであり、ほかに代謝物2-ABが認められたとしています。

6行目、家畜代謝試験の結果の主要代謝物として5-HBC及び4-HBCが10%TRRを超えて認められたとしています。

8行目にはラットを用いた動物体内動態試験の結果のまとめを記載しております。カルベンダジムの吸収は速やかで、体内では肝臓で多く認められたが、投与72時間後には1% TAR未満であった。主に尿中に排泄され、代謝物5-HBC及び5,6-DHBC並びにこれらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体、5,6-HOBC-*N*-オキシド及びそのグルクロン酸抱合体、2-AB及びその水酸化体が認められたとしております。

5,6-HOBC-*N*-オキシドにつきましては、○○から元の本文のところで修文いただいていたのと同じような修正を事務局のほうで加えているところです。

13行目ですが、カルベンダジム投与による最小毒性量で認められた主な影響は肝臓（肝細胞肥大）と精巣（精細管萎縮等）であったとしております。

遺伝毒性に関する記載につきましては、これまでのチオファネートメチルやベノミルでの記載と同様の記載を書いておりますが、小核の誘発が認められたが、認められた影響はチューブリン重合阻害による異数性誘発に基づくものであり、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

続いて、18行目からばく露評価対象物質でございます。農産物につきましては、JMPR、APVMA、EFSAではカルベンダジムのみ、EPA及びHealth Canadaではカルベンダジム及び代謝物2-ABと判断されています。畜産物のばく露評価対象物質は、JMPRではカルベンダジムのみ、EFSAでは乳でカルベンダジム並びに代謝物4-HBC及び5-HBC、乳以外ではカルベンダジム及び代謝物5-HBC、EPAではカルベンダジム並びに代謝物4-HBC、5-HBC及び5-HBCの硫酸抱合体と判断されています。

農産物につきましては、代謝物2-ABを含めるかどうかということですが、2-ABはラットにおいて認められていること、植物中の主要な残留成分はカルベンダジムであること、代謝物2-ABの毒性試験を評価したEFSAにおいてばく露評価対象物質はカルベンダジムのみとされていることから、JMPR、APVMA及びEFSAの評価を妥当と判断したとしています。

畜産物については、32行目下にボックスを作成して伺っておりました。EFSA及びEPAでは、家畜代謝試験において未変化のカルベンダジムより代謝物の残留濃度が高いことから、ばく露評価対象物質に代謝物を含める評価をしていますが、一方で、意図された用途において畜産物中の残留物は認められないという評価をしており、畜産物中の残留基準値は設定されていません。代謝物5-HBC及び4-HBCの極性が高いことと残留性が低いと考えられることから、JMPRと同様の親化合物のみとする案にしましたと伺っております。こ

の点、コメントをいただいた先生方からは事務局案に賛同しますといただいております。  
続いて、ADIとARfDに関する記載でございます。

ADIにつきまして、前回の調査会で見ていただいた論点と事務局で考えるところは以下のとおりですというのは、①、②、③で前回のとおりでございます。前回の御審議では、イヌの①、②でどちらを採用するかというところをそれぞれの試験の内容を整理した上で検討するというようなことだったので、40ページの一番下から【事務局より】を書いて、確認したことを記載しております。

41ページですが、DARによると、いずれも試験当時のOECDテストガイドライン452(1981)におおむね準拠しており、主な逸脱及び追加の点は以下とされておりました。

①の試験は72.2%及び53%製剤を使用している。ただ、設定用量を達成するよう計算して飼料混合したという記載がございました。そのほか、試験の不足や追加している項目等を記載しております。病理組織学的検査については胸骨と大腿骨でしていないという記載がございました。

②につきまして、こちらも試験できていない項目や追加した項目を記載しておりまして、特に病理組織学的検査については胸骨、大腿骨及び乳腺でしていないという記載がございました。

また、DARでは、①で用いられた72.2%及び53%製剤の成分詳細が示されており、有効成分のほかは陰イオン界面活性剤で残りがセライトであり、試験結果に影響はないとされておりました。

試験①及び②のいずれも一部検査項目に不備がありますが、試験①の製剤成分は明らかであり、有効成分、含有量を計算して投与されていることから、より低い無毒性量である試験①を根拠としてADIを設定する案としました。御検討くださいと伺っておりました。

〇〇より、試験①を根拠とする事務局案に同意いたします。

〇〇より、2年間慢性毒性試験①では製剤成分が明確であること、より低い無毒性量が得られることから、事務局の御提案に賛成いたします。

〇〇より、事務局案に賛同します。

〇〇より、前回の議論から、成分詳細が示されているので製剤の試験データを使うということでもよろしいと思いますといただきました。

その下の41ページのところのADIは、イヌの①の試験の無毒性量2.5 mg/kg体重/日を用いてADI 0.025とする案にしております。

続いて、ARfDにつきましては、40ページの真ん中より下のところ、④、⑤、⑥というところを主な論点として挙げていて、前回審議いただいたところでございます。

前回の審議としましては、精巣への影響検討試験といったものを使っているところもあるのですが、〇〇のコメントにあるところですが、拡張1世代繁殖試験の無毒性量14 mg/kg体重/日から安全係数100として求めた値のほうが小さくなり、ARfDとして適切と感じますといった御意見で、前回はこちらのほうが低いのでこちらをARfDにしてはど

うかというような議論でございました。今回、改めて御検討をお願いいたします。

41ページ、ARfDにつきましては、先ほどの一般の集団については拡張1世代繁殖試験の0.14、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を用いて、ARfD 0.1 mg/kg体重を別途設けるという案にしております。

そのほか、42ページのところ、ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。また、評価書評価ということで、「なお」以下ですが、当該評価結果は海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要があると記載しております。

以上です。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の38ページのところから確認したいと思います。

10行目のところに関しましては、先ほど○○のほうから追加修正されたところを反映させた事務局の修正案が出ているということです。特にこれは問題ないところで、あとは38ページ下の【事務局より】というところで、畜産物中のばく露評価対象物質については、代謝物5-HBC及び4-HBCの極性が高いということと残留性が低いということで、親化合物のみの案としますという事務局からの提案に対しましては、先生方から同意されているというコメントをいただいております。

これにつきまして、ほかの先生方、意見、異論とかがありましたらお願いいたしますが、よろしいですね。

では、親化合物のみとするということで進めたいと思います。

それから、次がADIの設定のところですが、前回の議論で慢性毒性試験の①、②の値を採用するかどうかというところで、製剤を用いた試験の情報が今回詳細に分かったということで、①、②の試験の低いほうの無毒性量ということで、①の試験の無毒性量を採用ということになりましたが、これにつきましても各先生方から同意のコメントをいただいております。これにつきましても特に異論はないかと思っております。

それから、次がARfDにつきまして、少し○○のほうから補足の説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

論文のデータから値が出ているということで、論文のほうを見させていただきましたけれども、投与2日後と70日後というデータが得られていて、2日後のデータを見たときに50 mg/kg体重の投与群で有意差がついているデータというのはなさそうだったので、また、変化は微小であるということから、私もこの50 mg/kg体重投与群については無毒性量としていいのではないかと考えたところです。

その場合、コメントに記載しましたが、拡張1世代繁殖試験の無毒性量から安全係数100

として求めた値のほうが小さくなるかと思いますので、ARfDとしてはそちらが適切ではないかと考えたところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今のところで0.14を無毒性量ということで同意ということでよろしいですね。ありがとうございます。

事務局、そこまででいいですか。

現時点でのADIはイヌの慢性毒性試験①の無毒性量2.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.025 mg/kg体重/日で、ARfDは、一般の集団に対しては拡張1世代繁殖試験の無毒性量の14 mg/kg体重/日で、それを100で除した0.14 mg/kg体重、もう一つのARfD、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDとしては、ラット、ウサギの発生毒性試験の10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重ということにしたいと思います。取りあえず一旦現時点ではこれをADI及びARfDとするということにしたいと思います。

では、次をお願いいたします。

○ ○○

続いて、資料2チオファネートメチル農薬評価書（案）につきまして御説明させていただきます。

表紙のところに今回追記した箇所などを書いておりますが、前回は第37回において食品健康影響評価まで御審議いただいております。ほかの2剤の内容を踏まえ、本剤の評価において考慮すべき点などが無いか御確認をお願いいたします。また、追記した箇所ですが、急性神経毒性試験に認められた着地時開脚幅減少に対する考察、食品健康影響評価にARfDの設定に関する記載、代謝物/分解物の記号につきましては、カルベンダジム評価書と共通のものはカルベンダジム評価書での記載に統一しております。

経緯につきましては4ページでございまして、これまでに4回調査会をしていただきまして、5回目の審議になります。

剤の概要につきましては8ページでございまして、こちらも殺菌剤でございまして、そのほかの情報は記載のとおりでございます。

環境中動態などにつきましては、特段追加のコメントはないといただいております。

動物体内動態試験につきましても、追加のコメントはないといただいております。28ページです。

毒性試験は37ページからでございまして、今回追記したところは47ページの神経毒性試験の(1)急性神経毒性試験(ラット)でございます。これまでの調査会での御議論を踏まえて、着地時開脚幅減少について考察を記載しております。記載内容について御検討をお願いいたします。

事前の確認におきましては、○○よりこの御提案でオーケーですということ。○○より、

考察、記載内容は適切だと思います。また、この考察に基づく食品健康影響評価でのARfDの設定に関する記載も適切だと思いますといただいています。

記載内容としましては、主試験と追加試験のいずれの投与群、一番下から着地時開脚幅減少が認められていることを書いていて、検体投与による毒性影響と考えられたが、握力等のほかの機能検査結果には毒性影響は認められず、筋力低下を示す所見ではないと考えられたこと、神経病理組織学的検査において毒性影響が認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられたという内容でございます。

続いて、遺伝毒性試験につきましても追加のコメントはないと頂戴しております。

70ページから食品健康影響評価でございます。

6行目の修文は、事務局のほうで修正が漏れていたところについて〇〇から修正をいただいております。

ARfDの記載につきまして、前回の調査会では記載がまだ固まっていなかったというところで、こちらの御確認をお願いいたします。71ページの20行目から追記をしております。

20行目の最初のほうですが、無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の40 mg/kg体重/日であった。こちらは無毒性量の40という記載です。漏れておりましたので、修正させていただきます。

一方、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量は50 mg/kg体重であり、無毒性が得られなかった。同投与量で認められた着地時開脚幅減少の毒性所見の重篤度を考慮した追加の安全係数は2を用いることが妥当であると考えられたという記載にしておりまして、最小毒性量50 mg/kg体重を根拠として安全係数200で除した0.25 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという案にしております。

ADIにつきましては、前回の調査会でイヌの1年間慢性毒性試験を基に設定するという事で御議論いただいております。

チオファネートメチルにつきましてはこちらの内容です。御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、チオファネートメチルにつきましては、前回審議した内容を反映させた修正案という形で今回確認していただきました。確認の主なところは先ほどの神経毒性の記載ぶりということになると思いますが、〇〇、〇〇のほうから特に問題ないというコメントをいただいております。

ほかの毒性の先生からもし何かコメントがありましたら。いずれの先生方もよろしいですか。

よろしいですね。では、この修文案で行きたいと思います。

続きまして、70ページ以降の食品健康影響評価のところでの記載ですけれども、ここも前回議論した内容の修文案という形で事務局に作成していただきました。

71ページの20行目からの記載ぶりですけれども、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の

無毒性量は40 mg/kg体重/日であった。一方、ラットの急性神経毒性における最小毒性量は50 mg/kg体重であり、無毒性量が得られなかったということで、前回議論したところでの追加の安全係数は2ということにして、200で除した0.25 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという記載、この記載ぶりにつきましても特に問題ないと思いますが、このところで何か気づいた点とかはありますか。ほかの先生方、よろしいでしょうか。

よろしいですね。では、この記載の修正案で進めたいと思います。

ということで、チオファネートメチルのADIにつきましては、イヌの慢性毒性試験の無毒性量である8 mg/kg体重/日を安全係数100で除したADIは0.08 mg/kg体重/日。ARfDにつきましては、急性神経毒性試験の最小毒性量である50 mg/kg体重を安全係数200で除した0.25 mg/kg体重ということにしたいと思います。

では、次をお願いいたします。

○ ○○

続きまして、資料3ベノミル農薬評価書(案)につきまして御確認をお願いいたします。

表紙ですが、第32回農薬第二専門調査会において確認事項とされた家畜代謝試験、発生毒性試験(ラット)③、精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響についてリスク管理機関から回答が提出されましたので、御検討ください。

代謝物の記号については、チオファネートメチルと同様にカルベンダジムに合わせて修正しております。

分析対象化合物の記載について、3剤の審議後に改めて確認するとされたことから、修正の必要がないか御検討くださいと伺っておりました。

審議の経緯につきまして、4ページでございます。第30回の調査会から御審議いただいて、3回目の審議になります。

剤の概要は8ページございまして、こちらも殺菌剤でございまして、分子式と構造式につきましては記載のとおりでございます。

9ページ、開発の経緯につきまして、一部、事務局で修文させていただいております。6行目の「チューブリンに結合し」の後のところでございますが、こちらはカルベンダジムとチオファネートメチルの記載に合わせるという形に修正しております。

続きまして、安全性に係る試験の概要ですが、環境中につきましては追加のコメントは特にいただいておりません。

17ページ、18ページのところに作物残留試験の上にボックスを作成しております。17ページの一番下ですが、分析対象化合物の記載について、3剤の審議後に改めて確認するというので、御検討くださいということに対して、○○より、親化合物のベノミルを直接検出していませんので、チオファネートメチルと同様に分析方法を本文に記して、ベノミルと代謝物MBCの含量としての残留値とするとよいように思いますといただいております。

○○からはコメントはございませんといただきました。

(2) 作物残留試験でございますが、○○に修文いただいていて、2行目、ベノミルは

代謝物MBCに変換し、ベノミル及び代謝物MBCを合わせて代謝物MBCとして分析した作物残留試験が実施された。2-ABにつきましても同様に変換して分析しているということを記載いただいております。また、結果のほうの記載、10行目、ベノミル及び代謝物MBCの含量という形にさせていただいているところです。

続いて家畜代謝試験でございまして、確認事項①と記載しております。確認事項は21ページにボックスを作成しております。21ページの7行目からについて、ベノミルのウシ、ヤギ、ニワトリ体内における主要代謝経路を記載しております。そちらの②代謝物MBCから4,5-エポキシド中間体を經由すると考えられるというところの記載について、確認事項として確認を求めました。内容は、ラット及びウサギにおける推定代謝経路では、農薬抄録の記載では、代謝物MBCから5,6位のエポキシ化が起こるとされているのに対して、産卵ニワトリでは4,5位のエポキシ化が起こるとされている。このエポキシ化の位置の違いは種差に起因するものか、エポキシ中間体の構造推定の根拠とともに説明することというものです。

【事務局より】ですが、リスク管理機関から回答が提出されましたとしていて、回答内容ですが、御指摘のとおり、ラット及びウサギと産卵ニワトリの推定代謝経路においてエポキシ化の位置に違いがあるが、エポキシ化を経る経路は副次的な経路であり、主要な代謝経路に種差はないと考える。すなわち、各動物における主要代謝物である5-HBCとその抱合体の主要生成経路は、各動物共通してエポキシ化を経ることなく5位の炭素が直接水酸化される経路であると考えられるというもの。

また、机上配布資料1のほうに回答書そのものがございまして、こちらの御確認をお願いいたします。

机上配布資料1は12ページありまして、1ページ目は今【事務局より】のところに書いているものと一緒でございます。

2ページ目、3ページ目に家畜とラット、ウサギとの代謝について文章で書いてあるのと、主要代謝経路が図で書いてあります。こちらの3ページの図でございますが、主にベノミルはMBCになって、その後、直接5-HBC、5位の水酸化が起こるといようなことで書かれております。

もともと家畜については、3ページの右半分、Metabolite AとかBとかCというところは4,5位が水酸化されたりするものでございまして、この4,5-エポキシドを経るとい記載になっていたものと思いますが、それとは別に主には5-HBCは直接だということです。

左半分については5,6-エポキシドを経て5,6-DHBCなどができるという経路、ラット、ウサギのほうで認められているのが5,6が水酸化されたものということで、5,6-エポキシドを経るのではないかといようなもともとの記載でございました。

その後は、抄録の修正したところが5ページ以降ついているところです。

5ページ、6ページがニワトリに関するところですが、6ページの図でいいますと、\*マークがついている矢印が今回修正ですと新たに追加されたところでございます、4,5-

エポキシドを経ずに5-HBCになるといったものでございます。

ラットに関しましては10ページに図がございますが、ベノミルが下に行っていたいでMBCになった後、\*が3つついている矢印が今回追加されたところで、エポキシドを経ずに5-HBCになるという矢印が加わったというところでは。

このような回答が出ておりました、評価書案の21ページに戻っていただければと思いますが、ボックス内の【事務局より】でございます。リスク管理機関からの回答において、代謝物MBCから5-HBCの生成は5位の炭素が直接水酸化される経路が主であり、エポキシド中間体を経由する経路は副次的な経路とされていることから、以下の修文でよいか御検討くださいと今回追加で書かせていただきました。②の記載について分ける形にしています。代謝物MBCのC5位の水酸化による代謝物5-HBCの生成、後半を分けて③として、代謝別MBCの4,5-エポキシド中間体を経由すると考えられる水和反応による代謝物4,5-DDBCの生成及び含硫成分との共有結合による抱合化により代謝物4,5-DHHBC-G又は類似含硫抱合体の生成であると考えられたというような修文でよいか、御確認をお願いいたします。

同様に、ラットの動物体内動態試験においても修文をしております。

家畜について続きでございますが、続いて24ページをお願いいたします。

畜産物残留試験の上にボックスを作成しております、先ほど作物残留試験で見ただいたのと同様に、分析対象化合物の記載について修文をしておりますということと、もう一点ありまして、畜産物残留試験の用量について、農薬抄録で予想最大飼料負荷量について言及されていない試験について、JMPRの1998年の評価書を確認したところ、関連する記載がありまして、それを基に用量はいずれも最大飼料負荷量と比較して高いことを追記しております。追記内容は24ページの脚注のところでございます。

また、分析対象化合物につきましては、ベノミルは代謝物MBCに変換し、ベノミル及び代謝物MBCを合わせて代謝物MBCとして分析という形にしています。結果につきましても、ベノミル及び代謝物MBCの含量という記載にしております。

あと、そのほかの②、③、④の試験につきましても、報告書を確認の上で、そういった分析方法のものにつきましては修文をしております。

代謝につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、進めていきたいと思いますが、記載整備に関しての修正を除いて特に確認しなければいけないところと言えば、17ページの下ボックスのところにありますように、事務局からということで、3剤の審議後に改めてというところでの修正は必要ないかという御検討について、○○よりコメントをいただいておりますけれども、この辺、少し説明をお願いいたします。

○ ○○

〇〇です。

この3剤の審議で最初にベノミルを進めたときに、作物残留試験のときにベノミルを直接分析していないのです。加水分解した後にベノミルをMBCに変換させてから抽出しています。なので、MBCをみているだけですから、ベノミルがあるかどうかははっきりと書くことができなかつたのですけれども、チオファネートメチルのほうの書き方が参考になったなと思ひまして、それに合わせて、この文章の中でベノミルは代謝物MBCに変換し、ベノミル及び代謝物MBCを合わせて代謝物MBCとして分析したという作文で修正を入れました。チオファネートメチルに合わせた形になっています。こう書けば、しっかりと内容が正しく記載されているなと思ひます。

あと、最大残留値の書き方も、前回というかこのベノミルの評価書を書いたときは、私が直す前の文章ではベノミル（代謝物MBCを含む）と書いてあったのですが、それはちょっと違うのではないかとということで、実際にみているのはMBCだけですので、代謝物MBC（ベノミルを含む）とこの時点では直しましたけれども、今回、この3剤の評価書に合わせて、特にチオファネートメチルのほうの書きぶりと合わせまして、ベノミル及び代謝物MBCの含量として書くのが正しいのではないかと。こう書けば間違いではないだろうという判断で修正をしたところです。

作物残留のほうは以上です。

関連して、動物のほうの残留の書き方も同様に修正を入れていったほうがいいのではないかとということで、こちらは動物代謝の先生にも御意見を伺ってだと思ひますけれども、実際に同じように加水分解してからベノミルをMBCに変換して、MBCだけをやはり分析しているようですので、同様の書き方がいいのではないかなというのが私の修正の提案です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇のコメントに対しまして、〇〇は特に追加等のコメントはありますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私のほうは〇〇と同意見で、実際問題としては事前のコメントを入れるのを忘れていたので、申し訳ございません。〇〇の御意見に同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、先ほど〇〇から出ました動物代謝のほうの記載ぶりというのも含めて、代謝の先生方の意見をいただきたいと思ひますけれども、まず〇〇、お願いします。

〇 〇〇

先ほど〇〇のほうから御説明いただいた内容に同意したいと考えます。いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇も同意いたします。

〇 〇〇

〇〇もよろしいですね。

〇 〇〇

同意いたします。

〇 〇〇

では、そのような書きぶりに合わせたいと思います。

続きまして、21ページのところですけれども、ラット及びウサギにおける推定代謝経路に関する確認事項ということで〇〇から出ておりました。これについてのリスク管理機関からの回答が得られて、それに対しての【事務局より】の説明がありましたけれども、この記載ぶりも含めて、〇〇のほうからコメントをお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇です。

先ほど事務局のほうからリスク管理機関からいただいた回答についてかなり詳細に丁寧に御説明いただいて、非常に分かりやすい内容だったと考えます。基本的には回答案を了承したいと考えております。

もとを言いますと、ベノミルからMBCに行く主要代謝経路の中で、5-HBCが主要代謝物であるにもかかわらず、それぞれの動物種についてエポキシドを必須中間体として5-HBCができるという内容だったところに疑問を感じまして質問させていただきました。

お手元の机上配布資料の3ページにベノミルの動物における推定代謝経路という申請者の回答の図が描いてあるのですが、実はこの図についてはかなり間違いがありまして、その間違いを指摘した上で了承とさせていただきたいと思います。この太矢印で書いてあるのが5-HBCの各種動物における主要代謝経路ということで、修正されてきた内容になります。間違いの点というのは、まず一つ目ですが、構造式の置換基 $R_1$ というのが左下にありますが、硫酸抱合体の $R_1$ のここに書いてある構造が違っている。お気づきになるかと思うのですが、 $O$ が1つ多くなっているため、 $R_1$ は $HO_3SO-$ という記述になっているのですが、構造には既に水酸基として酸素が入っていますので、実際には $SO_3H$ というのが正しいもので、それがまず第1点。

それから、この図のエポキシドからすぐ下、ジヒドロジオールというのができるのですが、このジヒドロジオールの水酸基の置換位置の記載が5'6'となっていますが、5'ではなく

て5,6というところの記載が違うのと、ジヒドロジオールのスペルが”dihtdrodiol”になっていますが、ヒドロジオールのtはyの間違いということで、その点について指摘をさせていただきたいと思います。

その上で、それぞれ修正がされております。6ページの図2のベノミルの産卵鶏における推定代謝経路、8ページ目の同じく図2のMBCの産卵鶏における推定代謝経路、10ページ目の図1のベノミルのラットにおける推定代謝経路、12ページの図1のベノミルのウサギにおける推定代謝経路の\*が入った修正が記載されていると思いますが、直接5-HBCができる修正についても同意させていただきたいと思います。

それから、事務局より御提案いただきました文章の書きぶりについては、この事務局案で結構だと考えます。

長くなりましたが、以上です。

○ ○○

そうすると、確認ですけれども、基本的には主要な代謝経路は、真ん中のラインのところで行く。あとは動物種によって分かれるというこの基本的な説明については、特に問題ないという理解でよろしいですか。

○ ○○

文献も提示しながら直接水酸化が起きる可能性というものを考察されておりますので、それでよろしいのかなと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

この件につきまして、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

異論はございません。

○ ○○

○○もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。了承していただきました。

ということで、○○、修正案は21ページの下【事務局より】のところの分けて書くということでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

結構だと思います。

○ ○○

了承していただきました。ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、続きまして確認事項としましては、24ページのところに関しまして、これも先ほどの説明が事務局のところの記載で、先ほど○○の説明があったように、このように修正されているということで、これを反映させたところで、24ページ下の脚注の記載ぶりにつきまして、○○、確認をお願いいたします。

○ ○○

これは脚注が足されたということですか。

○ ○○

すみません。説明が不十分でした。

今回、脚注を追加させていただいて、その基になる評価書は机上配布資料4というものを参考に記載しています。机上配布資料4はJMPRの評価書の抜粋で、下線が表のページの下の方に引いてあるのと、後ろのページの上の方に引いてありますが、JMPRで評価している畜産物残留試験の用量、家きんで5 ppm以上で“cattle”で2 ppm以上というのは、今、評価書に書いているものと恐らく同様の試験というところでございまして、その後ろのページの「As the」からなのですけれども、一番低い用量での餌の濃度というのは推定される“dietary burdens”よりも高いということが書いてありましたので、この畜産物残留試験の用量が予想飼料最大負荷量と比べて高いのか低いのかという情報を分かる範囲で追記したほうがよいのかなと考えて記載をしております。

以上です。

○ ○○

これは○○に確認でいいのかよく分からないですけれども、○○からコメントをいただければ助かります。

○ ○○

3と、次のページの脚注の4にもありますよね。これは同じことを言っているのですか。これは作物残留試験からと書いてあるのですけれども、作物残留試験よりは多い量を畜産物残留試験で用いていますよということを脚注で追記しておいたほうが良いだろうということですよ。なので、情報としてはあっていいのではないですか。私からはそのくらいコメントしかできませんけれども、動物のほうの先生にも御意見をいただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、動物のほうの先生はいかがでしょう。

○○、いかがでしょう。

いかがですか。皆さん、特によろしいですか。

それぞれの先生に同意していただいて、よろしいですね。

では、そのように記載をするという形で進めたいと思います。

一応そこまでですかね。では、次をお願いいたします。

○ ○○

続きまして、28ページ以降、動物体内動態試験でございます。

こちら審議済みの箇所となりますが、一部修正させていただいております。

30ページでございます、ラットの体内における主要代謝経路の記載でございます。こちらの25行目、②の記載を先ほどの家畜での経路と同様に2つに分ける案にしております。もともとは代謝物MBCから5,6-エポキシンの中間体を経て、以下、5-HBCや5,6-何々になっていくという記載でしたが、まずはエポキシドを経ずに代謝物MBCのC5位の水酸化代謝物、5-HBCの生成、③として代謝物MBCから生成する5,6-エポキシド中間体の加水分解による5,6ジヒドロジオールの生成といった形に修正しております。

ラットの代謝経路はそういうところで、そのほか代謝についてはウサギも書いていて、ウサギは特段修正しておりませんが、37ページにラットと同様であると考えられたという記載をもともとしております。

イヌにつきましてもこの剤では動物体内動態試験をしておりまして、イヌの経路は38ページ一番下からでございます。こちらは39ページのめくっていただいたところに同様のところはありますが、イヌではMBCの生成とそれに続くC5位の水酸化による代謝物5-HBCの生成というだけの記載となっております。その5-HBCが抱合体を受けるというものでございます。

動物体内動態試験は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

動物体内動態試験については今の説明のところでありませけれども、担当の先生方、特に追加のコメントはありますでしょうか。

ないですね。ありがとうございます。

それでは、次に進めてください。

○ ○○

毒性パートでございます。

急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、特段追加のコメントはございません。神経毒性試験についても追加のコメントはないということでございます。

まず、確認事項としておりましたのは49ページの発生毒性試験でございます。49ページに①、②、③と試験がありまして、③につきましましては、これまでの調査会では参考資料とするということになっておりました。参考資料とする理由としては、脚注の製剤を用いた試験であり、原体を用いたより新しい試験が実施されていることから参考資料としたという記載にしておりました。

また、試験の内容としましては、①と②が強制経口投与で実施された試験、こちらはい

ずれも胎児において水頭などが認められたという試験でございます。③の試験は混餌投与で行われている試験で、結果は50ページですが、母動物、胎児いずれも検体投与による影響は認められなかったというものでございます。

そういった内容で、確認事項としましては、JMPR評価書において参照された公表文献を提出することとしていて、【事務局より】の下にあります。文献を見た上で参考資料として記載するかどうかを議論しましょうという形になっておりました。

JMPRの評価書では、投与経路の違いによって催奇形性が異なることを示した文献を参照していることから、検討することとされております。文献はラットの強制経口投与及び混餌投与並びにマウスの強制経口投与試験について示したもので、発生毒性試験(ラット)③の記載はありませんでした。強制経口投与試験ではラット及びマウスで催奇形性が認められるが、混餌投与試験では認められなかった結果に対する文献著者の考察として、ペノミルは生物学的半減期が短い物質であり、混餌投与での血中濃度はより低くなると予想される。ヒトはラットと比べ短時間での食事(一日当たり2、3回)により摂取することから、生物学的半減期が短い物質の場合、ヒトの食品健康影響評価では強制経口投与が適切な投与方法であるといった文献の内容でございましたとしております。

これに対して頂戴しているコメントについては51ページでございまして、二つ目のボックスでございます。

〇〇より、ばく露データがないので、著者の考察を裏づけることは難しいが、このことを考慮しても信頼性の高い経口投与の試験結果を重視し、混餌投与の試験を参考資料として残すよりは削除のほうがよいと考えます。

〇〇より、強制経口投与で影響が認められ、混餌投与では認められていないことから、毒性の評価には強制経口投与の結果を採用することが合理的と思います。古い非GLP試験であり、製剤を用いた混餌投与で検体摂取量に対する信頼性が低いことも考え、「参考資料として残す」から「削除」に意見を変更いたしますと頂戴しております。

遺伝毒性試験につきましては審議済みで、特に追加のコメントはありませんといただいております。

54ページにつきましては、前回、第32回の調査会後の確認送付時にいただいたコメントを書いておまして、〇〇からいただいたコメントに沿って表中のほうは修正しております。

そのまま続けさせていただきますと、そのほか、59ページに御確認いただきたい点がございます。こちら、前の58ページから続きますが、アンドロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験(ラット)でございまして、①雄ラットを用いた用量設定試験というものでございます。

59ページのほうに結果を書いておられますが、まずこの試験では、上のほうの記載ですが、幾つか毒性所見が認められているというものでございまして、その後4行目から試験結果のまとめを書いておられます。「以上の結果から」という内容で、以降の試験の最高用量

が1,000 mg/kg体重/日になったと記載をしております。

そこについて、【事務局より】でございます。農薬抄録及び報告書では、②試験の用量は①試験の1,000 mg/kg体重/日投与群において、死亡例がなく、体重減少も10%程度であり、評価に悪影響を及ぼすような重篤な一般毒性が発現しなかったこと及びガイドラインの上限用量から設定、③試験の用量は②試験の1,000 mg/kg体重/日投与群においてアンドロゲン依存性器官の重量低下が認められたことから設定したとされています。①試験のまとめの記載、先ほどの4行目のところですが、1,000 mg/kg体重/日投与群において重篤な一般毒性が認められなかったことのみを記載する欄に修正しました。御検討くださいとじておりました。

〇〇より、確認しました。事務局の記載でよいと思いますといただいております。

もともとの確認送付時に、〇〇からまとめの記載が矛盾するのではないかとということをお願いしていたというところが発端でございます。

続いて確認事項③、63ページの試験でございます。精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響試験でございます。こちらは64ページの16行目にあるとおり、JMPRとEPAの評価書を基に記載しているところでございます。

試験の結果は63ページの37行目から記載しておりますが、投与後2日ではもともとの記載、100 mg/kg体重以上投与群で生殖細胞の早期放出としていたところが認められたというところがございます。こちらの記載、所見名を原文を見て確認しようということになっておりました。いただいたコメントを基に、今、早期脱落及び精巣輸出管閉塞の増加と修正させていただいております。

また、64ページの一番上、投与後70日の結果について、400 mg/kg体重投与群で精巣重量減少、以下、精細管萎縮増加などを書いておりましたが、400 mg/kg体重で認められたのは精巣重量減少のみで、100 mg/kg体重以上投与群で精細管萎縮増加と精巣輸出管閉塞の増加が認められたということで、今回いただいたコメントを基に修文しております。ここも同様に、文献を見た上で所見名を検討することとされておりました。

64ページの下の方のボックスでございますが、①のほうは認められた毒性所見名について、「生殖細胞の早期放出が認められた」に関連する記載は以下ですとしていまして、65ページをめくっていただいて、①のコメントでございます。

〇〇より、〇〇のとおりで「脱落」がよいと思います。ここでは「精細管上皮の脱落」でしょうか。

また、〇〇より、文献を読ませていただきました。やはり生殖細胞の脱落でよいと思います。文献を読みますと、生殖細胞の脱落は微細ではあるものの25 mg/kg体重から、輸出精細管の閉塞は50 mg/kg体重からみられています。どの用量から影響とするのか先生方と協議が必要と思われまして頂戴しています。

また、65ページの一番上でございますが、「輸精管の閉塞を含む生殖器官数増加が認められた」に関連する記載は以下ですとしていて、確認いただいたコメントが65ページの下

のほうでございます。

〇〇より、論文のTable 1の結果だと思われませんが、精巣輸出管閉塞の増加、ただし投与2日後の100 mg/kg体重以上投与群で既にみられる変化です。投与後70日では100 mg/kg体重以上投与群で、精細管萎縮、精巣輸出管閉塞がみられ、400 mg/kg体重投与群では精巣重量減少ということのようです。

〇〇より、文献の文章及び病理像から、後半の部分は〇〇の修正文がよいと思います。精巣重量減少は400 mg/kg体重ですが、精細管萎縮と輸出精細管の閉塞は100 mg/kg体重からみられております。どの用量から影響とするのか先生方と協議が必要かと思われま

す。追加でもう一通いただいています。生殖細胞脱落と輸出精細管の閉塞の両方とも発現しているのが、投与後2日で50 mg/kg体重、精細管萎縮と輸出精細管の閉塞の両方とも発現しているのが投与後70日で100 mg/kg体重ということで、毒性用量はここからと考えたほうがよいと思いますといただいています。

この点、机上配布資料3に文献がございますので、それでFigureの御説明をさせていただければと思います。

机上配布資料3をお手元に用意いただければ、3ページ目にFigureが4つございまして、いずれも2日後の結果でございまして、左上が精巣重量です。バーの上にaやbというのが統計的な有意差があるかどうかというところで、左上だとbから先が有意というところかと思

います。これによると精巣重量が高用量で増えている。Figure 2が左下で、2日後の脱落の影響で25、50 mg/kg体重から影響が出始めていて、100 mg/kg体重からは統計的な有意差も出ているというようなところです。

右側のFigure 3が精細管です。“diameter of seminiferous”というところで、100 mg/kg体重から影響が出ている。

右下が精細管の2日後の上皮の高さで、高用量で低くなるというような結果が出ています。

あと、2枚めくっていただいてTable 1、〇〇がおっしゃっているものが左上に738ページと書いてあるものでございまして、Table 1では“Occluded”が2日後の結果で50 mg/kg体重以上で影響が出ていて、用量相関性を持って徐々に増えていっているというような結果が出ています。70日のところでは100 mg/kg体重以上で影響が出ているという結果でございました。

あと、70日の結果は、右上に743ページと書いてあるところにTable 2がございます。70日の結果は、一番左のところ、精巣の重量が400 mg/kg体重という一番高用量では下がっているということや、“Tubule diameter”も400 mg/kg体重で有意差を持って下がっている。あと、右のほうではAtrophied、萎縮について100 mg/kg体重のところから萎縮が認められる。また、一番右の列では50%の萎縮が出ているのが100 mg/kg体重以上の用量だというような内容でございました。

こちら、2日後と70日後の毒性所見名とどの用量から出ているかというところについて

御検討をお願いいたします。

最後ですが、66ページにもう一点伺っていたことがありまして、この試験の結果を踏まえて、評価書のⅡの10の(1) 2世代繁殖試験で観察された精巣毒性が単回経口投与でも生じる可能性についてということで、〇〇より、単回経口投与でも生じる可能性はありません(3,000 ppm)、評価書Ⅱ.13.(5)の原著の無影響量をどこで考えるのかを決める必要があると思いますといただいています。

〇〇より、この論文は単回投与の結果ですので、この用量では単回で生じる可能性のある変化となりますといただいています。

この点、2世代繁殖の精巣への影響が単回で出るかにつきましては、またARfDの食品健康影響評価のところでも御説明させていただこうと思います。

以上です。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、毒性試験のところに戻りますが、特に確認しなければいけない事項は、まず発生毒性試験で49ページの(4)の発生毒性試験(ラット)③の参考資料となっているところに関しましては、このデータは投稿論文ということで、前回の議論のときにこの投稿論文の中身を確認して参考資料にするかどうかというところを議論するというところになっていたと思います。それにつきましては、今回、この論文の中身を確認して、〇〇、私も含めて、この混餌投与の試験に関しては参考資料よりは削除するほうがいいたらとコメントしております。

ということで、削除の方向で行きたいと思いますが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

削除の方向ということで異論ありません。

以上です。

〇 〇〇

では、削除でいきたいと思います。

それから、次が53ページの遺伝毒性試験の修正のところ、〇〇の修正案を反映させているというところですけども、これにつきましても、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。お願いします。

〇 〇〇

分かりました。では、このように修正します。

次が59ページのところですかね。ラットを用いた用量設定試験の記載ぶりのところですけども、ここは〇〇のほうからコメントの背景も含めて少し説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

2回目の修正案について、私はきちんと見ていなくてすみませんでした。ここを全部消すという案で結構かと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、このところは削除という形で進めたいと思います。

次が、63ページの精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響の試験につきまして、これも投稿論文というところで、論文を入手して中身を確認するという事で前回の審議は終わっていたと思います。それで、中身をそれぞれ先生たちに確認していただいて、まずは用語のところ、この辺も含めて○○のほうから少し説明をお願いいたします。

○ ○○

用語なのですけれども、英文の原文を読んでいたところ、生殖細胞の脱落というところでよいと。私は早期も要らないかなと。修正のところでは早期は残ったままになっているのですけれども、早期も要らない文章かなと思います。

それと、後半の精巣輸出管については、○○が当初に直していただいたような、英語では文章が精巣輸出管の閉塞を含む生殖器のダクトのとか色々書いてあるのですけれども、論文を読む限りはやはり精巣輸出管の閉塞が書かれているので、○○の修正案で、ただ精巣輸出管の閉塞の増加という記載でいいと思います。

記載に関しては以上です。

○ ○○

では、用語のところにつきまして、まず○○、今の○○のコメントに対しましてお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私も○○が最初に直されていた脱落というところで、実際に論文を読んでそうだなと思ったのですけれども、用語の統一で、これは全く同じことなのですから、さっき、今日の最初のカルベンダジムの生殖試験の中では精細胞の脱落と表現があったような気がするのですけれども、同じ所見があったので、その辺りは統一したほうがいいのかと思いました。生殖細胞の脱落でも、精細管の上皮脱落でもみんな同じことなのですから、この3つを総合評価するということがありますので、統一したほうがいいのかと思いました。先ほどそう思っただけなので、きちんと確認していないのですけれども、以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

私も今というか今日読みながらそれは気がついていまして、たしかカルベンダジムのほ

うだと思うのですけれども、精細管上皮という書かれ方をしていましたか。

○ ○○

事務局でございます。

カルベンダジム評価書案の1-21ページでございまして、精上皮細胞脱落にしようとする前回の調査会では言っていたいております。

○ ○○

意味としては全く同じなので、多分原文が“seminiferous epithelium cell”とか書いてあるのか、それか“germ cell”と書いてあるのかだけの違いで、意味としては、それを直接訳すと日本語で変わってくるのですけれども、指している細胞は全く同じなので、統一がよければ○○の御提案のように統一したほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

用語としてはどちらに統一したほうがよろしいのですか。

○ ○○

私は精細管上皮とか、精上皮とか、精上皮細胞とか、そちらのほうを普段よく使います。

“germ cell”はあまり使わないです。

○ ○○

では、生殖細胞というところをそちらのほうで用語としては統一したほうがよろしいということですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

では、そのように用語を使ったほうがいいですね。

よろしいですか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

それと、次がどの用量から出ているかという毒性の用量のところ、若干分かれているのが、精巣重量については400 mg/kg体重というのは明確だと思うのですけれども、そのほかの所見のところにつきまして、まずは○○のほうから毒性用量に関するコメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

論文を読んでコメントしたところで安心してしまって、文章をきちんと見ていないので、どういうふうにまとめるのかきちんと考えずに、そこで終わってしまっていますけれども、一つのポイントは、○○がコメントされている部分でしょうか。まずは脱落がどこから起

こるかというところですかね。申し訳ありません。どこどこを決めたらいいのですか。そこを確認できたらと思います。

○ ○○

では、○○、コメントの説明をお願いいたします。

○ ○○

皆さん、文献の机上配布資料3を御覧になっていただければと思うのですが、事務局のほうでも丁寧に全て説明していただいたのですが、一応これに書いてあるところによると、まず大きな変化としては、精上皮の脱落の像と、もう一つ、精巣輸出管の閉塞という2つのメインの所見が出ていまして、精上皮の脱落のほうについては、735ページのFig.2にあるように、実は25 mg/kg体重からも、本文で全精巣の1%と書いてあったかな。1%程度出ている。そして、50 mg/kg体重では2.5%程度出ている。でも、100 mg/kg体重以上になると30%以上出てくるようになるということになっています。でも、コントロールを見ますと0%なのです。論文の中でも、こういった変化は微細な変化であるけれども、類似のことが起きているのであろうというような書かれ方をしていたと思うのです。

でも、25 mg/kg体重を影響とするのか。偶発的にもたまには出ることもあるかもしれないしというのを考慮したときに、50 mg/kg体重なのですから、文献の737ページのFig.6のところにはばっちりに変性している図が載っているのです。Stage 7の精細管に“Elongated Spermatid”が脱落している箇所がばーっと下のほうですね。上半分ぐらいは正常なのですから、いわゆる精子、細いオタマジクシのような精子がここについている。Stage 7はまだ統一されていないのでついていないはずなのですから、そこがないというような状況の写真を載せているところから、やはり影響として出ているのだろうというのはこの写真を見ても間違いないかと思うのです。

そして、738ページのTable 1を見ますと、25 mg/kg体重では出ていないのですが、50 mg/kg体重のほうでは精巣輸出管の閉塞が10%ここから出ているのです。だったら偶発性のものを考慮に入れて25 mg/kg体重は除くとして、50 mg/kg体重は両者の病変が出ているので50 mg/kg体重からと考えたほうが妥当ではないかなとDay 2では思いました。

Day 70のほうは比較的明確でして、まずTable 1のほうで“Occluded”の精巣輸出管が100 mg/kg体重から出ていますね。39%、40%近く出ている。それから、次の743ページのTable 2のほうで、特に注目していただきたいのが“Atrophied”の精細管のパーセンテージが書いてある。右から2番目の記載なのですから、それが100 mg/kg体重からすぱっと出てきているということだと思います。この場合の単回投与で70日後の“Atrophied”というのは、一種の回復像ではあるのです。やられた精細胞が順次上に上がって行って、どんどん順番に脱落してきますので、だんだん中身が空っぽになって“Atrophied”になるということで、回復に向かっている像ではあって、変化が増悪しているわけではないのですけれども、100 mg/kg体重からすぱっと切れて出ているということ、それから、70日では閉塞についても100 mg/kg体重からすぱっと切れるということで、100 mg/kg体重から

組織学的には影響があると考えていいのかなと思います。グラフ的に見ると、735ページのFig.2とかを見ると、数値で色々物を言う学問の方は統計学的に有意差がないではないかと言われると思うのですが、病理は統計ではないので50 mg/kg体重からと考えてよいのではないかと私は判断しました。

〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇、大変ありがとうございます。

おっしゃるとおりで、やはり私はグラフをぱっと見て100 mg/kg体重と思って、それでいいと思ったのですが、確かに明確に、例えばFig.2を見ると、コントロールでは完全にゼロなのですが、着実に上がってきて、それと実際の病理像も出ている。それから、Table 1の閉塞の割合も少し上がってきているということまで含めて〇〇がおっしゃるようになると、やはり50 mg/kg体重から影響を取るとというのが2日目では正しい判断ではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

お聞きしたいのですが、70日ではない。ただ、2日で軽度で出ていて、70日では全く出ていない、残っていない。100 mg/kg体重は明らかに残っているところの50 mg/kg体重の変化をどういうふうに理解すればよろしいのですか。

〇 〇〇

単回投与なので、まず初期のほうにばらばらっと精細胞がやられてしまいます。精巣は精祖細胞の一番最初から出ていくまでに53、54日ぐらい、順番にいくとそのぐらいの期間がかかるのです。70日というのは、投与してそこから正常に精サイクルがどんどん動くとは思わないのですが、正常に動いていったとしたら1サイクルぐらいしか回っていないということになるのです。そうすると、ステージによって、この論文を見ると、やられ方が結構ひどいステージのところとそうでもないステージのところというのがあって、実際にやられ方が弱いような50 mg/kg体重のものは順次精細胞がマチュレーションして行って、精祖細胞から精母細胞、ラウンド精子細胞、エロンゲート精子細胞と順々に成長して行って、精子になってぴゅっと出ていくのですが、その段階を経ていくときに、50 mg/kg体重だと修復の過程でやられたものは全部落ちて行って、なくなっていく。やられる範囲が広いもの、パーセンテージが広がったものは、それも順次上がって行って回復しようとするのですが、やられたものが普通の段階を出て根こそぎ管腔にダメージを受けたものが放出されてしまったという像が“*Atrophied*”といって精細管の中に何もな

いという像になっているのです。だから、それは決して増悪したのではなくて、回復の過程を経て最初の初期段階でやられた細胞が放出されていったという像を見ている。だから、その他のほう、最初にそんなにやられていなかったステージのものは回復して、通常の精細管としても何%もあるわけなので、それで重量としてはあまり影響が出てこないわけなのです。ちゃんと成長できている精細管も混じってしまっている。そういうことで、50 mg/kg体重はそもそもが最初にやられている程度が低かったので、順次の回復がみられたのではないかと思います。

よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今のところ、○○も○○も、それから、○○は今日はおられないですけれども、いずれも50 mg/kg体重から影響が出ていると解釈しますよということによろしいですね。

では、そういう記載ぶりにするというので進めたいと思います。

事務局、大丈夫ですか。

それから、最後のところで、この文献の結果、単回投与でも精巣への影響が出るということで、それを考慮すると、2世代繁殖試験での毒性所見として、精細管萎縮及び変性というような影響がみられているということで、48ページの下の「精巣に及ぼす影響について」というところでの記載ぶりになっているところですが、生殖細胞のところは少し記載を変えていただくことになると思います。単回での影響があるということで、ARfDのエンドポイントになると考えられるということで、いずれの先生方もそのように考えると理解していますが、これにつきまして何か追加のコメント等がありましたらお願いいたします。

よろしいですね。では、このような記載ぶり判断ということで進めたいと思います。

ということで、次を。

○ ○○

そうしましたら、食品健康影響評価でございますが、修正した箇所としましては、分析対象化合物につきまして今まで見ていただいたとおりに修文をしております、ベノミルとMBCの含量といった記載にしております。

また、69ページでございますが、遺伝毒性試験のパートが上のほう、2行目から7行目にありますが、前回調査会で御審議いただいた後の確認送付時に○○から修文いただいた内容で修正をしています。この内容はチオファネートメチルでも同じような記載になっております。

また、14行目からばく露評価対象物質の記載でございますが、本日御確認いただいた畜産物残留試験の用量が予想飼料最大負荷量よりも高い用量にされているというような内容を追記しております。畜産物中の認められた10%TRRを超える代謝物は4-HBCと5-HBCが認められていますが、これらの代謝物はいずれもラットでも認められたということに加え

て、畜産物残留試験の結果から代謝物MBC、4-HBC、5-HBCの予想飼料最大負荷量における残留値は僅かと考えられたということも追記しております。

〇〇より事務局案に賛成しますということでもいただいています。

ADIにつきましては前回の調査会で見えていただいている、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量2.99 mg/kg体重/日を基に100で除した0.029 mg/kg体重/日ということで前回までは審議いただいております。

ARfDにつきましては、今回、案1と案2という形で用意させていただいたところで、精巣への影響というのが単回で出るということで、案2のほうでございますが、ラットを用いた2世代繁殖試験の影響も単回で出ると考えて、無毒性量は28.2 mg/kg体重/日であったとして、安全係数100で除した0.28 mg/kg体重を急性参照用量と設定したとしております。

先ほど〇〇のほうからも御説明いただいたところですが、48ページの表40に2世代繁殖試験で認められた毒性所見を書いておりますが、雄につきまして、P親もF<sub>1</sub>親につきましても3,000 ppm以上で精巣への影響が出ているというところ、こちらにつきましては、3,000 ppmというのが検体摂取量としましては168、234 mg/kg体重/日というところで、無毒性量はその下の28.2と38.6 mg/kg体重/日という値になるところでございます。

48ページには<精巣に及ぼす影響について>というまとめとして、精巣及び精巣輸尿管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響においてベノミルの単回経口投与により、ここは精上皮細胞脱落に修正させていただきます。精細管萎縮等が認められたことから、2世代繁殖試験の親動物の3,000 ppm以上投与群の雄で認められた精巣精子数減少、精細管萎縮及び変性等については、単回投与により生じる可能性を否定できないと判断したという形で案を作っております。

ARfDの表につきまして、75についても修正をしています。ここにラットの2世代繁殖試験ということで無毒性量を記載しております。先ほどの公表文献でみていただいた最小毒性量50 mg/kg体重というところは、公表文献というところで無毒性量は設定していなかったというところですが、この28.2 mg/kg体重/日で管理することで安全性が担保できるかという点も御確認いただければと思います。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の食品健康影響評価の記載ぶりですけれども、68、69ページのADIの前までのところにつきまして、それぞれ担当の先生方から追加コメント、修正案等がありましたらお願いしたいと思いますけれども、よろしいですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

本文の内容に従って、先ほど私からの提案の下で食品健康影響評価のほうも修文いただ

いていますけれども、畜産物残留試験のほうの修文がし切れていないかなと思っています。具体的には68ページですけれども、18行目の最後のベノミル（代謝物MBCを含む）というこの表記がどうも僕は引っかかかっていて、ベノミルを直接検出していませんので、ここで書くのであれば「代謝物MBC（ベノミルを含む）及び4-HBCはいずれの試料も検出限界未満であった」と書くのが正しいのかなと思います。

それと同様に、今の文ですけれども、この修正した「代謝物MBC（ベノミルを含む）及び4-HBCはいずれの試料も」はどのいずれの試料もかというのが分からないので、これは前の文につながっていると思うのですよね。産卵鶏では肝臓中の代謝物5-HBCが最大0.09 µg/g認められ、「、」でつなげたらいいのではないですかね。代謝物MBC（ベノミルを含む）とつなげるといいのかなと思います。その後にもまたベノミルと入ってしまっているので、これも同じように代謝物MBC（ベノミルを含む）を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた乳汁移行とつながっていけばいいと思います。

その後、最大0.07 µg/g認められたというのは、これは「ベノミル及び代謝別MBCの含量として」と前に入れておいたほうが正しいのかなと思いますけれども、以上がここでの修文の提案です。

あと、気づいたところ、本文のほうも修文し切れていないところを見つけたので、ここでもう一度述べますけれども、25ページの9行目、ここにもやはり残っていて、ベノミル（代謝物MBCを含む）と書いてあるので、これもまた同じように代謝物MBC（ベノミルを含む）と直してもらって、「、」でつながって、代謝物たらたらたらとつながって、ここはちょっと分かりづらいのですよね。定量限界が括弧でまたここで出てくるのだけれども、ここにこれ以下が定量限界未満ですよと書いてあるのですが、これは書く必要あるのですかね。消したほうが分かりやすいかなと思って、定量限界未満である。もし書くのであれば、書き方が括弧の閉じ方がばらばらになっていて、最初は四角の括弧で始まって、ベノミル丸括弧で始まって、ここは同じように代謝物MBC（ベノミルを含む）、丸括弧で閉じない、ここは四角括弧で閉じてしまっているので、最後、全部数値が書いてあって、代謝物4-HBC、5-HBC、0.5 µg/gで、ここは最後四角括弧で閉じるのではないですか。入れるとしたらそうだと思いますけれども、括弧の閉じ方がばらばらになっているので、そこも修文したほうがいいと思います。若しくは、分かりづらければ、定量限界値という数値は入れなくてもいいのかなと思いますけれども、要るのであれば括弧を修正して入れてください。

以上、気づいた点です。私からは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、今の修正は大丈夫ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、お願いいたします。

そのほかの先生方から何かありますでしょうか。よろしいですか。

では、次はADIのところですが、ADIに関しましては前回のもので修正はないということですが、ARfDに関しましては、先ほど事務局から説明がありましたように、ARfDのエンドポイントとしては精巢への影響というところで案2が提案されているところです。先ほどの文献のデータからいくと、無毒性量は25 mg/kg体重ということになるのですが、文献の用量ですので、定量的な部分でいくと十分に担保できないというか確認することができないということを考えると、先ほどの文献での成績については、定性的な評価というところの採用ということで考えております。できれば2世代のほうの無毒性量28.2 mg/kg体重/日の値を採用して、これの安全係数100で除した0.28 mg/kg体重をARfDとして設定したという案2が提案されていますが、これにつきまして、先生方、何か異論とかコメントがありましたらお願いいたします。

よろしいですか。よろしいですね。

それでは、ARfDはラット2世代繁殖試験の無毒性量28.2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.28 mg/kg体重を急性参照用量と設定することにしたいと思います。よろしいですか。

では、ベノミルにつきましては、ADIは前回と変わらず、イヌの慢性毒性試験の無毒性量である2.99 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.029 mg/kg体重/日で、ARfDにつきましてはラットの2世代繁殖試験の無毒性量である28.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.28 mg/kg体重としたいと思います。よろしいですね。

以上です。

では、ここで休憩を入れて、4時15分再開にしたいと思います。よろしく申し上げます。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、審議を再開いたします。

次はカルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの農薬評価書についての説明をお願いいたします。

○ ○○

資料4をお願いいたします。

審議の経緯につきましては2ページ目でごさいます、それぞれ3剤の評価いただいたものの調査会について記載しております。

6ページにつきまして、総合評価という一番上に書いてあるページでごさいます。ベンゾイミダゾール系殺菌剤である「カルベンダジム」「チオファネートメチル」及び「ベノミル」はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、個別に食品健康影響評価を実施し

た。カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの個別の評価については、それぞれ第一部から第三部までに示されているとしています。

次の記載は、先日送付した後に修正させていただいたところをごさいますて、後ろの9ページにあった記載を修正した上で、6ページのほうに持ってきております。総合評価を実施したということの理由として、「また」以降ですが、チオファネートメチル及びベノミルはいずれも植物中でカルベンダジムを生成すること、リスク管理機関において、括弧をつけておりますが、「カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル」という名称で食品中又は飼料中の基準値を設定するとされていることから、これらの総合評価を実施したとしています。

令和5年11月28日の第922回食品安全委員会において、厚生労働省（当時）及び農林水産省から、「カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル」として基準値を設定するものとして評価要請が行われています。また、リスク管理機関から、チオファネートメチル及びベノミルの作物残留試験及び畜産物残留試験は一部を除いて、カルベンダジムを含めて測定されており、いずれもカルベンダジム量として測っているというところで、そういう残留基準値を設定すると確認していることから、個別の食品健康影響評価に加えて、グループとして総合評価を実施する案としております。

(1) から (3) までは要約をそれぞれ書いておさいますて、本日御審議いただいた内容に沿って、修正するところは修正させていただきます。

9ページ、(4) 総合評価でございます。もともと11行目からそれぞれの剤の作用機構について記載させていただいておさいますましたが、総合評価をした理由につきまはては前のほうに移すということと、ここに作用機構を書く必要はないのかなというところで修文させていただきます。

13行目からですが、食品安全委員会農薬第二専門調査会は、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの総合的な評価として、毒性が強く現れるカルベンダジムに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、カルベンダジムで設定したADI及びARfDをカルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルのグループADI及びグループARfDと設定したとしています。

あと、ばく露評価対象物質につきまはて、農産物中はカルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル、畜産物中はカルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル並びに代謝物5-HBCの硫酸抱合体と設定したと記載しています。

【事務局より】ですが、①グループADI及びグループARfDについて、カルベンダジムのADI及びARfDが最も低いことから、カルベンダジムの値にする案としましたとしています。

本日、ベノミルのARfDは0.28 mg/kg体重ということで御審議いただきましたが、それよりもさらにまだカルベンダジムのほうがARfDは低いというところをごさいます。

②ばく露評価対象物質について、3剤の評価を合わせるということにしていて、チオファネートメチルのみ畜産物中に代謝物5-HBCの硫酸抱合体を追加されているというところ

ろで、このような記載にしています。

〇〇より、①②事務局の御提案に賛成です。

〇〇より、①毒性の先生方にお任せします。②事務局案に同意しますといただいております。

その下のADI、ARfDにつきましては、まず最初にグループADI、ARfD及びカルベンダジムADI及びARfDというものを記載しています。その後にチオフアネートメチルとベノミルを記載していきまして、ベノミルにつきましてはARfDを0.28 mg/kg体重に修正させていただきます。

総合評価につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、総合評価のところの確認をしたいと思いますが、まずはグループADI及びグループARfDとして設定するという点につきましてですけれども、これにつきまして個別にしたほうがいいのではないかと、それとも別のというような意見がある先生方はおられますでしょうか。よろしいですか。

総合評価としてグループADI、ARfDを設定するという点につきまして、いずれの先生方も同意していただいているということで、よろしいですか。

では、それで進めたいと思います。

ということで、まずは、横並びで見たときにはカルベンダジムのADI、ARfDがもっと低い用量だということで、これをグループのADI、ARfDに設定するという案が提案されておりますけれども、これにつきまして先生方のほうで何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

1つ確認ですけれども、カルベンダジムの値が採用されていることですが、カルベンダジムだけが評価書評価でチオフアネートメチルとベノミルにつきましてはそれぞれの資料をもって評価をしているというところで、若干の違いはあるのですけれども、カルベンダジムについては非常に限られた情報に基づく評価での値ということにはなっているのですが、それでも一番厳しい、低い値になっているということで、これを採用するという点なのでも、これも踏まえた上で、各先生方、何かコメントがありましたらお願いいたします。

特にコメント、意見等はないようですので、よろしいですか。では、この事務局の案でグループADI及びARfDとして、ADIはカルベンダジムのイヌの慢性毒性試験①の無毒性量2.55 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.025 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、一般の集団としては拡張1世代繁殖試験の無毒性量14 mg/kg体重/日の安全係数を100で除した0.14 mg/kg体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してのARfDはウサギ及びラットの発生毒性試験での無毒性量10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思います。

以上です。

○ ○○

すみません。事務局から一つ追加の修正をさせていただきたいと思います。

資料3のベノミル評価書（案）につきまして、48ページでございます。

本日、事務局のほうで精巢に及ぼす影響についてのまとめの案を作らせていただいて御確認いただいたところでございますが、17行目のところが日本語的に、「単回投与により生じる可能性を否定できないと判断した」としていましたが、否定の否定になっていたので、「生じる可能性がある」と判断した」といった文章にさせていただきたいと思っておりますので、それでよいか御確認をお願いいたします。

○ ○○

今の事務局からの提案ですけれども、48ページの下に記載ぶりですけれども、「可能性を否定できない」というところから「可能性がある」とより明確に判断した記載ぶりになるかと思っておりますけれども、いかがでしょうか。私としてはこの修正でいいのかなと思っておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

事務局からすみません、補足ですけれども、日本語がおかしいと事務局が申し上げたのですが、御確認いただきたいのは、この2世代繁殖試験で起きている影響が単回で起きる可能性があるようなものと判断できるものなのか、それとももう少し根拠が弱いというか、その程度をどのくらいでお考えいただいているかによって書きぶりが変わってくるので、今、「否定できない」ということでかなり弱い根拠というような形になっているかと思うのですけれども、今回、単回投与の文献を確認していただいたこともありまして、どのくらいの確度かというところを御確認いただきたいなと思って、御確認をお願いした次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の事務局の補足説明を踏まえた上でのコメント、今回ARfDを変更したという経緯も踏まえた上でいくと、今の書きぶりの修正でいいのではないかと考えますけれども、特に強過ぎるとかというのはありますでしょうか。よろしいですか。

では、いずれの先生方も同意していただいたということで、ただいまの事務局からの修正案でいきたいと思っております。

以上です。

○ ○○

それでは、本日の審議経過を踏まえまして、評価書のほうは修正させていただきます。

修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等でお伺いさせていただければと存じます。

その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本日、カルベンダジム等の評価を終えていただきましたので、予定しておりました4月16日のものはお休みとさせていただければと思います。

次回は5月14日水曜日の午後の開催を予定してございます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上